



DEMANDE INTERNATIONALE PUBLIÉE EN VERTU DU TRAITE DE COOPERATION EN MATIÈRE DE BREVETS (PCT)

(51) Classification internationale des brevets ⁶ : A61K 9/00, 47/36	A1	(11) Numéro de publication internationale: WO 96/33694 (43) Date de publication internationale: 31 octobre 1996 (31.10.96)
(21) Numéro de la demande internationale: PCT/EP96/01791 (22) Date de dépôt international: 26 avril 1996 (26.04.96) (30) Données relatives à la priorité: 95/05120 28 avril 1995 (28.04.95) FR (71) Déposant (pour tous les Etats désignés sauf US): YA-MANOUCHE EUROPE B.V. [NL/NL]; Elisabethhof 19, Boîte postale 108, NL-2350 AC Leiderdorp (NL). (72) Inventeurs; et (75) Inventeurs/Déposants (US seulement): TARRAL, René [FR/FR]; 3, rue Georges-Ville, F-75116 Paris (FR). JACOB, Maurice [FR/FR]; 15, rue Cavaillé-Coll, F-34000 Montpellier (FR). MENTION, Jacky [FR/FR]; 4, rue du Maréchal-Joffre, F-33850 Leognan (FR). (74) Mandataire: OLTHOFF, M.; Yamanouchi Europe B.V., Elisabethhof 19, Boîte postale 108, NL-2350 AC Leiderdorp (NL).		(81) Etats désignés: AL, AM, AU, BG, BR, CA, CN, CZ, EE, FI, GE, HU, IS, JP, KG, KP, KR, LK, LT, LV, MD, MK, MN, NO, NZ, PL, RO, SG, SI, SK, TR, UA, US, UZ, VN, brevet eurasien (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), brevet européen (AT, BE, CH, DE, DK, ES, FI, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE). Publiée <i>Avec rapport de recherche internationale. Avant l'expiration du délai prévu pour la modification des revendications, sera republiée si de telles modifications sont reçues.</i>

(54) Title: PECTIC PREPARATIONS USED AS MEDICAMENT CARRIERS**(54) Titre:** PREPARATIONS PECTIQUES UTILISABLES COMME SUPPORT DE MEDICAMENT**(57) Abstract**

The invention concerns pectic preparations which comprise at least one pectin associated with a complex composition comprising firstly an effervescent pair which easily disperses the pectin in water and hydrates it and regulates the gellification process irrespective of the hardness of the water used for the suspension, and secondly a mixture of compounds which provide the calcium ions necessary for the formation of the gel in an acid medium, together with magnesium ions regulating the kinetics of the calcium availability.

(57) Abrégé

Préparations pectiques comprenant au moins une pectine, associée à une composition complexe comportant d'une part un couple effervescent assurant à la fois la dispersion aisée dans l'eau et l'hydratation de la pectine, et la régulation du processus de gélification quelle que soit la dureté de l'eau utilisée pour la mise en suspension, et d'autre part un mélange de composés apportant les ions calcium nécessaires à la formation du gel en milieu acide, en association avec des ions magnésium assurant la régulation de la cinétique de la disponibilité du calcium.

UNIQUEMENT A TITRE D'INFORMATION

Codes utilisés pour identifier les Etats parties au PCT, sur les pages de couverture des brochures publiant des demandes internationales en vertu du PCT.

AT	Arménie	GB	Royaume-Uni	MW	Malawi
AT	Autriche	GE	Géorgie	MX	Mexique
AU	Australie	GN	Guinée	NE	Niger
BB	Barbade	GR	Grèce	NL	Pays-Bas
BE	Belgique	HU	Hongrie	NO	Norvège
BF	Burkina Faso	IE	Irlande	NZ	Nouvelle-Zélande
BG	Bulgarie	IT	Italie	PL	Pologne
BJ	Bénin	JP	Japon	PT	Portugal
BR	Brsil	KE	Kenya	RO	Roumanie
BY	Bélarus	KG	Kirghizistan	RU	Fédération de Russie
CA	Canada	KP	République populaire démocratique de Corée	SD	Soudan
CF	République centrafricaine	KR	République de Corée	SE	Suède
CG	Congo	KZ	Kazakhstan	SG	Singapour
CH	Suisse	LI	Liechtenstein	SI	Slovénie
CI	Côte d'Ivoire	LK	Sri Lanka	SK	Slovaquie
CM	Cameroun	LR	Libéria	SN	Sénégal
CN	Chine	LT	Lituanie	SZ	Swaziland
CS	Tchécoslovaquie	LU	Luxembourg	TD	Tchad
CZ	République tchèque	LV	Lettonie	TG	Togo
DE	Allemagne	MC	Monaco	TJ	Tadjikistan
DK	Danemark	MD	République de Moldova	TT	Trinité-et-Tobago
EE	Estonie	MG	Madagascar	UA	Ukraine
ES	Espagne	ML	Mali	UG	Ouganda
FI	Finlande	MN	Mongolie	US	Etats-Unis d'Amérique
FR	France	MR	Mauritanie	UZ	Ouzbékistan
GA	Gabon			VN	Viet Nam

5

PREPARATIONS PECTIQUES UTILISABLES COMME SUPPORT DE MÉDICAMENT

L'invention concerne des préparations pectiques utilisables comme support de médicament destinées à être administrées à l'homme par voie orale sous forme de suspension
10 extemporanée stable aisément réalisable dans l'eau potable et formant un gel dans l'estomac.

Il est connu qu'un produit ayant la consistance d'un gel semi-solide peut être obtenu par l'action d'acide chlorhydrique sur certains hydrocolloïdes : le document US-A-4 717 713 utilise cette propriété (essentiellement à partir de gomme xanthane, alginate de sodium,
15 gélatine, carragénate, méthylcellulose) pour réaliser un excipient permettant, après administration orale chez l'homme, une disponibilité contrôlée de certains principes actifs thérapeutiques, en particulier la théophylline.

Il est aussi connu qu'un effet de couverture d'une surface acide peut être obtenu par association de pectines avec certains complexes de sels d'aluminium : le document JP-A-52
20 083 964 utilise cette propriété pour proposer un excipient en vue de l'administration à l'homme d'agents thérapeutiques anti-inflammatoires.

Le document EP-A-0 286 085 décrit une composition antacide utilisant une très faible quantité de pectine pour constituer un réseau flottant dans l'estomac. Cette pectine se présente généralement sous forme de sel de pectine, ou pectate, déméthoxylé, peu structuré
25 et peu visqueux. Dans cette composition du CO₂ est libéré au contact du milieu acide de l'estomac et fait mousser le réseau flottant.

En ce qui concerne plus généralement les pectines, il est connu :

- que certaines d'entre elles, hautement méthoxylées (HM), forment des gels après acidification à chaud en milieu sucré,
- 30 - tandis que d'autres, faiblement méthoxylées (LM ou LM amidées), forment immédiatement des gels de qualités variables par simple interaction avec les ions calcium présents dans le milieu.

Il est d'autre part connu que la dispersion dans l'eau des pectines, quelle que soit leur nature (HM ou LM ou LM amidées) nécessite la mise en oeuvre de moyens mécaniques
35 importants pour éviter la formation de grumeaux très difficiles à détruire.

Pour les pectines faiblement méthoxylées (LM et/ou LM amidées), il est connu que leur dispersion dans l'eau ne peut être réalisée que dans un milieu exempt d'ions calcium.

Un but de la présente invention est de proposer des préparations pectiques susceptible d'être aisément dispersées dans l'eau potable et d'y constituer une suspension stable, elle-même susceptible d'être ingérée et de constituer un gel dans le milieu acide stomacal.

L'invention a pour objet des préparations pectiques utilisables comme support de médicament, destinées à être administrées par voie orale sous forme de suspension extemporanée stable dans l'eau et susceptible de former un gel en milieu acide, caractérisées en ce qu'elles comportent au moins une pectine, associée à une composition complexe comportant:

- d'une part un couple effervescent assurant à la fois:

- la dispersion aisée dans l'eau et l'hydratation de la pectine, et
- la régulation du processus de gélification quelle que soit la dureté de l'eau utilisée pour la mise en suspension,

- d'autre part un mélange de composés apportant :

- les ions calcium nécessaires à la formation du gel en milieu acide,
- en association avec des ions magnésium assurant la régulation de la cinétique de la disponibilité du calcium.

Selon d'autres caractéristiques de l'invention :

- les pectines utilisées sont des pectines non amidées présentant un degré de méthoxylation supérieur à 15%;

- l'une au moins de ces pectines à un degré de méthoxylation inférieur à 50%;

- les pectines utilisées sont des pectines amidées présentant:

- un degré de méthoxylation supérieur à 15%,
- un degré d'amidation inférieur à 35%;
- l'une au moins de ces pectines à un degré de méthoxylation inférieur à 50%;

- le couple effervescent est constitué par un acide minéral ou organique ou un sel de ces acides, et un carbonate ou bicarbonate alcalin ou un carbonate de glycine sodique ou potassique;

- le sel d'acide minéral est le phosphate monosodique ou dihydrogénophosphate de sodium ou de potassium;

- l'acide organique est l'acide fumarique;

- le sel d'acide organique est le fumarate de sodium;
- l'acide organique est l'acide citrique;
- le sel d'acide organique est le citrate monosodique;
- le carbonate alcalin est le bicarbonate de sodium;
- 5 - la quantité de couple effervescent utilisée, exprimée en couple stoechiométrique, est entre 20 et 120% du poids de pectine;
- les ions calcium sont apportés sous forme d'hydroxydes ou de sels insolubles;
- le sel insoluble de calcium est le carbonate de calcium;
- la quantité de calcium apportée est inférieure ou égale à 250 mg de calcium par
- 10 gramme de pectine;
- les ions magnésium sont apportés sous forme d'hydroxydes ou de sels insolubles;
- les sels de magnésium utilisés sont l'hydrocarbonate de magnésium ou le trisilicate de magnésium;
- la quantité de magnésium apportée est inférieure ou égale à 250 mg de magnésium
- 15 par gramme de pectine.

Selon l'invention, les préparations pectiques, sous forme de poudre ou de granulés, contiennent des produits pectiques et une composition complexe contenant, en association, un couple effervescent et des cations polyvalents et de préférence bivalents.

20 Les produits pectiques sont des pectines d'origine de fruits des groupes pommes et citrus. Ils sont faiblement méthoxylés, leur degré de méthylation étant de préférence inférieur à 50%. Ils peuvent être amidés ou non amidés, mais de préférence amidés, leur degré d'amidation étant inférieur à 35%.

25 Les couples effervescents sont à base d'acides minéraux ou organiques ou de leurs sels, et de carbonates ou bicarbonate alcalins, ou carbonates de glycine sodique ou potassique.

De préférence, les acides minéraux se présentent sous forme de sels sodiques ou potassiques, tels que le dihydrogénophosphate de sodium ou de potassium.

Les acides organiques sont de préférence l'acide citrique ou l'acide fumarique ou se présentent sous forme de sels sodiques.

30 A titre d'exemple, un couple effervescent est préférentiellement constitué de citrate monosodique et de bicarbonate de sodium et/ou de carbonate de glycine sodique.

La quantité de couple effervescent exprimée en couple stoechiométrique est comprise entre 20% et 120% du poids de pectine.

Les ions apportés par le mélange de composés sont des cations polyvalents et de préférence bivalents, se présentant sous forme de sels ou d'hydroxydes de calcium et de magnésium, insolubles ou pratiquement insolubles dans l'eau. De préférence, les sels
5 utilisés sont le carbonate de calcium, le citrate tricalcique, les phosphates di- ou tricalcique, l'hydroxy-carbonate de magnésium et le trisilicate de magnésium.

Les quantités de sels de calcium présents exprimés sous forme de calcium, sont de préférence inférieurs à 250 mg par gramme de pectine.

10 Les quantités de sels de magnésium présents exprimés sous forme de magnésium sont de préférence inférieures à 250 mg par gramme de pectine.

La poudre, ou les granulés, contenant les produits pectiques et l'association d'un couple effervescent et de cations polyvalents, sont dilués dans l'eau et agités pour obtenir une dispersion susceptible d'être ingérée. Cette dispersion ne doit pas gélifier prématurément avant son ingestion.
15

Lorsque les préparations pectiques en poudre doivent être présentées sous forme de granulés, elles sont traitées, par exemple, par granulation avec un excipient qui est de préférence une gélatine hydrolysée.

Les préparations pectiques selon l'invention, après dilution extemporanée dans l'eau potable, sont ingérées, et la gélification n'intervient que dans l'estomac, en présence du milieu acide gastrique.
20

Les préparations pectiques selon l'invention, peuvent être utilisées dans des compositions à visées thérapeutiques à action locale, telles que des compositions à propriétés antacides ou des compositions susceptibles d'agir localement au niveau de la muqueuse gastrique, par exemple sur *Helicobacter pylori*. Elles peuvent également être
25 utilisées dans des compositions dont on désire modifier les conditions de libération du ou des principes actifs. Ainsi, le gel qui se forme dans l'estomac peut retenir un produit actif qui se trouve libéré progressivement ou avec retard. Ces compositions pharmaceutiques contiennent au moins un médicament. De préférence le principe actif est choisi parmi un ou
30 plusieurs composants du groupe formé des composés de bismuth pharmaceutiques acceptables, par exemple le sous-citrate de bismuth colloïdal, et des anti-infectives: des bêta-lactame antibiotiques, comme des pénicillines (par exemple l'amoxicilline et l'ampicilline)

et des céphalosporines (par exemple la céphalexine, la céphradine, le céphaclor, la céfuroxime-axetil, le céfamandol et la ceftazidime), des macrolides (par exemple la josamycine et l'érythromycine), des tétracyclines (par exemple la doxycycline), des lincosamides, des nitrofurantoïnes, des quinolones (par exemple la ciprofloxacine), des
5 furazolidones et/ou des imidazoles et nitroimidazoles comme le métronidazol et le tinidazol. Avantageusement aussi des médicaments anti-inflammatoires comme l'acide 5- ou 4-aminosalicylique, des corticostéroïdes, comme le béclo méthasone, et des rétinoïdes sont incorporés dans les compositions pectiques selon l'invention.

Par ailleurs, les préparations pectiques peuvent être utilisées en diététique comme
10 support de régime hypocalorique. D'une part le gel donne une impression de saturation, d'autre part il protège la muqueuse gastrique et retient des produits qui ne deviennent assimilables qu'avec retard et prolonge la durée de suppression de la sensation de faim.

Les exemples suivants permettent de mieux expliciter l'invention.

EXEMPLE 1

Dans la cuve d'un mélangeur cubique de capacité adaptée, on introduit:

- une partie en poids de pectine d'origine de pommes, amidée avec un degré de
5 méthylation de 28% et un degré d'amidation de 18,3%;
- 0,240 partie en poids de citrate monosodique anhydre en poudre;
- 0,180 partie en poids de bicarbonate de sodium;
- 0,060 partie en poids de carbonate de calcium et
- 0,100 partie de carbonate de magnésium (hydrocarbonate).

10 Après 20 minutes d'agitation, on obtient un mélange homogène.

1,58 g de ce mélange donne, avec 60 ml d'eau potable après légère agitation, une suspension de faible viscosité (voisine de 45 mPa.s) qui demeure inchangée pendant au moins 30 minutes.

15 Par addition de 30 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N, la suspension se transforme en un gel consistant.

EXEMPLE 2

Dans la cuve d'un mélangeur cubique de capacité adaptée, on introduit:

- 20 - une partie en poids de pectine d'origine de pommes, non amidée avec un degré de méthylation de 32,5%;
- 0,320 partie en poids de citrate monosodique anhydre en poudre;
- 0,240 partie de bicarbonate de sodium;
- 0,030 partie de carbonate de calcium et
- 25 - une partie de trisilicate de magnésium.

Après 20 minutes d'agitation, on obtient un mélange homogène.

2,5 g de ce mélange donnent avec 60 ml d'eau potable après légère agitation, une suspension de faible viscosité (voisine de 37 mPa.s) qui demeure inchangée pendant au moins 30 minutes.

30 Par addition de 30 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N, la suspension se transforme en un gel ferme.

EXEMPLE 3

Dans la cuve d'un mélangeur cubique de capacité adaptée, on introduit:

- une partie en poids de pectine d'origine de pommes, amidée, avec un degré de
5 méthoxylation de 29,1% et un degré d'amidation de 18,0%;
- 0,240 partie de citrate monosodique en poudre;
- 0,220 partie de carbonate de glycine sodique;
- 0,060 partie de carbonate de calcium et
- 0,500 partie de trisilicate de magnésium.

10 Après 20 minutes d'agitation, on obtient un mélange homogène.

2,02 g de ce mélange donnent avec 60 ml d'eau potable une suspension homogène après légère agitation, de faible viscosité (voisine de 42 mPa.s) qui demeure inchangée pendant au moins 30 minutes.

15 Par addition de 30 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N, la suspension se transforme en un gel ferme.

EXEMPLE 4

Dans la cuve d'un mélangeur cubique de capacité adaptée, on introduit:

- 20 • une partie en poids de pectine d'origine de pommes, amidée, avec un degré de méthoxylation de 28,0% et un degré d'amidation de 18,3%;
- 0,240 partie en poids de citrate monosodique anhydre, préalablement passé sur tamis 0,5 mm;
- 0,220 partie en poids de carbonate de glycine sodique, préalablement passé sur tamis
25 0,5 mm;
- 0,060 partie en poids de carbonate de calcium, préalablement passé sur tamis 0,16 mm;
- 0,5 partie en poids de trisilicate de magnésium, préalablement passé sur tamis 0,25 mm et
- 30 • 0,25 partie en poids de sorbitol en poudre.

Après 20 minutes d'agitation, on obtient un mélange homogène.

2,27 g de ce mélange donnent avec 60 ml d'eau potable, après légère agitation, une suspension de faible viscosité (voisine de 50 mPa.s) qui demeure inchangée pendant au moins 30 minutes.

5 A température ordinaire comme à 37° C l'addition d'acide chlorhydrique 0,1 N à raison de 1 ml par minute à la suspension, provoque la formation d'un gel consistant à partir de 25 ml.

A 37°C, le gel obtenu après addition totale de 70 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N à raison de 1 ml par minute et versé sur un tamis de 40 µm posé sur un entonnoir (le tout maintenu à 37°C) est retenu en totalité sur le tamis (absence de phénomène de synérèse).

10 Après addition de 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N aux 60 ml de suspension, il n'est pas observé de phénomène de synérèse. A 20°C, le gel obtenu est retenu en totalité sur le tamis de 40 µm.

EXEMPLE 5

15

Poudre granulée pour suspension extemporanée.

Formule unitaire:

	• Pectine (*)	1,000 g
20	• Citrate monosodique anhydre	0,240 g
	• Carbonate de glycine sodique	0,220 g
	• Carbonate de calcium léger	0,080 g
	• Trisilicate de magnésium	0,500 g
	• Sorbitol poudre	0,300 g
25	• Arôme caramel	0,070 g
	• Arôme orange	0,050 g
	• Aspartam	0,010 g
	• Silice colloïdale	0,0025 g
	(*) origine pommes - degré de méthyoxylation 28,0%	
30	- degré d'amidation 18,3%	

Mode de préparation:

Granulation du trisilicate de magnésium/carbonate de calcium léger:

Dans la cuve d'un mélangeur planétaire de capacité satisfaisante, introduire la totalité du trisilicate de magnésium, du carbonate de calcium préalablement passé sur tamis 0,25 mm et du sorbitol poudre préalablement passé sur tamis 630 μ m.

Mélanger pendant 10 minutes en vitesse 1.

- 5 Mouiller sous agitation en vitesse 1 à l'aide de 12,5% (m/m) environ d'eau purifiée jusqu'à consistance satisfaisante pour passage sur grille de 2,5 mm d'ouverture de maille.

Granuler sur grille inox de 2,5 mm d'ouverture de maille.

Sécher en lit d'air fluidisé à 50 - 60°C.

Calibrer sur grille 630 μ m.

- 10 Mélange pour suspension extemporanée.

Dans la cuve d'une mélangeur cubique, de capacité adaptée, on introduit:

- la moitié du grain carbonate de calcium/trisilicate/sorbitol;
- la totalité du citrate monosodique anhydre préalablement passé sur tamis 0,5 mm;
- la totalité du carbonate de glycine sodique préalablement passé sur tamis 0,5 mm;
- 15 • la pectine;
- les arômes et l'édulcorant et
- le restant du grain carbonate de calcium/trisilicate/sorbitol.

Mélanger pendant 10 minutes.

Ajouter la silice colloïdale préalablement passée sur tamis 0,16 mm.

- 20 Après 25 minutes d'agitation (total) on obtient un mélange d'aspect homogène.

2,4725 g de ce mélange donnent avec 60 ml d'eau potable après légère agitation, une suspension de faible viscosité (voisine de 45 mPa.s) qui demeure inchangée pendant au moins 30 minutes.

- 25 A température ordinaire comme à 37°C, l'addition d'acide chlorhydrique 0,1 N à raison de 1 ml par minute à la suspension provoque la formation d'un gel consistant à partir de 25 ml.

A 37°C, le gel obtenu après addition totale de 70 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N à raison de 1 ml par minute versé sur un tamis de 40 μ m posé sur un entonnoir (le tout maintenu à 37°C) est retenu en totalité sur le tamis (absence de phénomène de synérèse).

- 30 Après addition de 100 ml d'acide chlorhydrique 0,1 N à 60 ml de suspension, il n'est pas observé de phénomène de synérèse. A 20°C, le gel obtenu est retenu en totalité sur le tamis.

EXEMPLE 6

En répétant l'exemple 4 mais après avoir remplacé la pectine par une pectine d'origine
5 de citrus avec un degré de méthylation de 27,0% et un degré d'amidation de 19,0%, il y a
été observé que:

- la viscosité de la suspension est voisine de 56 mPa.s, elle demeure inchangée pendant au moins 30 minutes et
- les résultats des autres essais sont identiques à ceux de l'exemple 4.

10

EXEMPLE 7

En répétant l'exemple 4 mais après avoir remplacé la pectine par une pectine d'origine
de pommes avec un degré de méthylation de 30,3% et un degré d'amidation de 17,4% il y
15 a été observé que:

- la viscosité de la suspension est voisine de 60 mPa.s, elle demeure inchangée pendant au moins 30 minutes et
- les résultats des autres essais sont identiques à ceux de l'exemple 4.

20

EXEMPLE 8

Poudre pour suspension extemporanée.

Formule unitaire:

	• Pectine rouge NA-ND	0,800 g
25	• Carbonate de calcium lourd	0,150 g
	• Carbonate de glycine sodique	0,140 g
	• Phosphate monosodique anhydre	0,450 g
	• Trisilicate de magnésium	0,010 g
	• Aspartam	0,015 g
30	• Arôme abricot	0,045 g
	• Arôme vanille	0,005 g

La pectine rouge NA-ND a un degré de méthylation de 32,0%.

EXEMPLE 9

Formule unitaire:

	• Pectine rouge NA-ND	0,800 g
5	• Carbonate de calcium lourd	0,150 g
	• Carbonate de glycine sodique	0,280 g
	• Trisilicate de magnésium	0,010 g
	• Fumarate de sodium	0,200 g

La pectine rouge NA-ND a un degré de méthylation de 32,0%. Un édulcorant et des
10 arômes sont prévus dans la formule.

EXEMPLE 10

	• Sous-citrate de bismuth colloïdal	0,606 g
15	• Pectine rouge NA-ND	0,800 g
	• Carbonate de glycine sodique	0,280 g
	• Citrate monosodique anhydre	0,400 g
	• Carbonate de calcium lourd	0,150 g
	• Trisilicate de magnésium	qs
20	• Arômes et édulcorants	qs

EXEMPLE 11

	• Sous-citrate de bismuth colloïdal	0,606 g
25	• Pectine rouge NA-ND	0,800 g
	• Carbonate de calcium lourd	0,150 g
	• Carbonate de glycine sodique	0,140 g
	• Phosphate monosodique anhydre	0,450 g
	• Trisilicate de magnésium	0,010 g
30	• Aspartam	0,015 g
	• Arôme abricot	0,045 g
	• Arôme vanille	0,005 g

EXEMPLE 12

La stabilité de la viscosité de la suspension extemporanée dans 60 ml d'eau potable pendant 30 minutes pour différentes pectines et dans les conditions suivantes a été

5 déterminée:

Formules étudiées:

	• Pectine*	1 g et 1,2 g
	• Acide citrique	0,1 g
	• Carbonate de glycine sodique	0,4 g
10	• Carbonate de calcium	0,060 g
	• Hydrocarbonate de magnésium	0,100 g

(*) le tableau no 1 montre les caractéristiques des différentes pectines

Méthodologie:

15 Mesure de viscosité de la suspension après 5 minutes, 15 minutes, 30 minutes.

Viscosimètre BROOKFIELD:

- Module 1
- Vitesse 50 tours/minute
- Mesure après 30 secondes d'agitation à 20°C

TABLEAU NO. 1

	Pectine utilisée	Concentration dans 60 ml d'eau potable	Viscosité (mPa.s) de la suspension après :		
			5 minutes	15 minutes	30 minutes
5	origine pommes				
	degré de méthoxylation 25% et degré d'amidation 22,7%	1 g	52	52	52
10	rouge NH-ND	1,20 g	74	74	75
15	degré de méthoxylation 33% et non amidée	1 g	44	43	42
	rouge NA-ND	1,20 g	59	57	57
20	degré de méthoxylation 29,2% et degré d'amidation 20,8%	1 g	41	41,4	41
25	PH 320 NH	1,20 g	57	57,4	59
30	degré de méthoxylation 37% et non amidée	1 g	35	36	35
	27 NA-ND	1,20 g	45	45	45
35	Le tableau no. 2 montre l'influence de la dilution sur la viscosité de la suspension extemporanée dans l'eau potable. Pectine utilisée:				
	• degré de méthoxylation 25%				
	• degré d'amidation 22,7%				
40	(référence rouge NH-ND)				

TABLEAU NO. 2

5	Viscosité (mPa.s) après	Concentration		
		1,2 g dans 50 ml	1,2 g dans 60 ml	1,2 g dans 70 ml
10	5 minutes	108	74	55
	15 minutes	108	74	55
	30 minutes	109	75	55,4

15 La viscosité varie en fonction de la dilution, mais elle reste stable dans le temps pour chaque dilution.

REVENDICATIONS

1. Préparations pectiques utilisables comme support de médicament, destinées à être
5 administrées par voie orale sous forme de suspension extemporanée stable dans l'eau et
susceptible de former un gel en milieu acide, caractérisées en ce qu'elles comportent au
moins une pectine, associée à une composition complexe comportant
- d'une part un couple effervescent assurant à la fois:
 - la dispersion aisée dans l'eau et l'hydratation de la pectine, et
 - 10 • la régulation du processus de gélification quelle que soit la dureté de l'eau utilisée pour
la mise en suspension,
 - et d'autre part un mélange de composés apportant:
 - les ions calcium nécessaires à la formation du gel en milieu acide,
 - en association avec des ions magnésium assurant la régulation de la cinétique de la
 - 15 disponibilité du calcium.

2. Préparations pectiques suivant la revendication 1, caractérisées en ce que les pectines
utilisées sont des pectines non amidées présentant un degré de méthoxylation supérieur à
15%.

20

3. Préparations pectiques suivant la revendication 2, caractérisées en ce que l'une au
moins de ces pectines à un degré de méthoxylation inférieur à 50%.

4. Préparations pectiques suivant la revendication 1, caractérisées en ce que les pectines
25 utilisées sont des pectines amidées présentant:
- un degré de méthoxylation inférieur à 15%,
 - un degré d'amidation inférieur à 35%.

5. Préparations pectiques suivant la revendication 4, caractérisées en ce que l'une au
30 moins de ces pectines à un degré de méthoxylation inférieur à 50%.

6. Préparations pectiques suivant la revendication 1, caractérisées en ce que le couple effervescent est constitué par un acide minéral ou organique ou un sel de ces acides, et un carbonate alcalin ou un carbonate de glycine sodique.
- 5 7. Préparations pectiques suivant la revendication 6, caractérisées en ce que le sel d'acide minéral est le phosphate monosodique ou dihydrogénophosphate de sodium.
8. Préparations pectiques suivant la revendication 6, caractérisées en ce que l'acide organique est l'acide fumarique.
- 10 9. Préparations pectiques suivant la revendication 6, caractérisées en ce que le sel d'acide organique est le fumarate de sodium.
10. Préparations pectiques suivant la revendication 6, caractérisées en ce que l'acide organique est l'acide citrique.
- 15 11. Préparations pectiques suivant la revendication 6, caractérisées en ce que le sel d'acide organique est le citrate monosodique.
12. Préparations pectiques suivant la revendication 6, caractérisées en ce que le carbonate alcalin est le bicarbonate de sodium.
- 20 13. Préparations pectiques suivant la revendication 6, caractérisées en ce que la quantité de couple effervescent utilisée, exprimée en couple stoechiométrique, est entre 20 et 120% du poids de pectine.
- 25 14. Préparations pectiques suivant la revendication 1, caractérisées en ce que les ions calcium sont apportés sous forme d'hydroxydes ou de sels insolubles dans l'eau.
- 30 15. Préparations pectiques suivant la revendication 14, caractérisées en ce que le sel insoluble de calcium est le carbonate de calcium.

16. Préparations pectiques suivant la revendication 14, caractérisées en ce que la quantité de calcium apportée est inférieure ou égale à 250 mg de calcium par gramme de pectine.

5 17. Préparations pectiques suivant la revendication 1, caractérisées en ce que les ions magnésium sont apportés sous forme d'hydroxydes ou de sels insolubles dans l'eau.

18. Préparations pectiques suivant la revendication 17, caractérisées en ce que les sels de magnésium utilisés sont l'hydrocarbonate de magnésium ou le trisilicate de magnésium.

10 19. Préparations pectiques suivant la revendication 17, caractérisées en ce que la quantité de magnésium apportée est inférieure ou égale à 250 mg de magnésium par gramme de pectine.

15 20. Compositions à visées thérapeutiques, caractérisées en ce qu'elles contiennent les préparations pectiques suivant l'une quelconque des revendications 1 - 19 et au moins un médicament.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter. Application No
PCT/EP 96/01791

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
IPC 6 A61K9/00 A61K47/36

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)

IPC 6 A61K

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP,A,0 286 085 (FARMA FOOD A/S,DK) 12 October 1988 see claims see examples	1-20
Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 9, 28 August 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 76757, XP002011831 see abstract & JP,A,64 002 540 (NAKANO VINEGAR CO. LTD.,JP) 6 January 1989 --- -/--	1-20

☒ Further documents are listed in the continuation of box C.

☒ Patent family members are listed in annex.

* Special categories of cited documents :

- *A* document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance
- *E* earlier document but published on or after the international filing date
- *L* document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)
- *O* document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means
- *P* document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

T later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

X document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

Y document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

& document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search

28 August 1996

Date of mailing of the international search report

06.09.96

Name and mailing address of the ISA

European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tel. (+ 31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+ 31-70) 340-3016

Authorized officer

Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Inter national Application No
PCT/EP 96/01791

C.(Continuation) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 19, 7 November 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 169219, XP002011832 & JP,A,63 160 559 (CALPIS FOOD INDUSTRY CO. LTD.,JP) 4 July 1988 -----</p>	1-20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International Application No

PCT/EP 96/01791

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-286085	12-10-88	AU-B- 614962	19-09-91
		AU-B- 1625388	04-11-88
		CA-A- 1319106	15-06-93
		DE-A- 3872560	13-08-92
		DK-B- 169122	22-08-94
		WO-A- 8807862	20-10-88
		JP-T- 2502908	13-09-90
		NO-B- 176467	02-01-95
		NO-A- 943417	07-12-88
		US-A- 5068109	26-11-91

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/EP 96/01791

A. CLASSEMENT DE L'OBJET DE LA DEMANDE
CIB 6 A61K9/00 A61K47/36

Selon la classification internationale des brevets (CIB) ou à la fois selon la classification nationale et la CIB

B. DOMAINES SUR LESQUELS LA RECHERCHE A PORTE

Documentation minimale consultée (système de classification suivi des symboles de classement)
CIB 6 A61K

Documentation consultée autre que la documentation minimale dans la mesure où ces documents relèvent des domaines sur lesquels a porté la recherche

Base de données électronique consultée au cours de la recherche internationale (nom de la base de données, et si cela est réalisable, termes de recherche utilisés)

C. DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	EP,A,0 286 085 (FARMA FOOD A/S,DK) 12 Octobre 1988 voir revendications voir exemples	1-20
Y	--- CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 111, no. 9, 28 Août 1989 Columbus, Ohio, US; abstract no. 76757, XP002011831 voir abrégé & JP,A,64 002 540 (NAKANO VINEGAR CO. LTD.,JP) 6 Janvier 1989 --- -/--	1-20

☒ Voir la suite du cadre C pour la fin de la liste des documents

☒ Les documents de familles de brevets sont indiqués en annexe

* Catégories spéciales de documents cités:

- *A* document définissant l'état général de la technique, non considéré comme particulièrement pertinent
- *E* document antérieur, mais publié à la date de dépôt international ou après cette date
- *L* document pouvant jeter un doute sur une revendication de priorité ou cité pour déterminer la date de publication d'une autre citation ou pour une raison spéciale (telle qu'indiquée)
- *O* document se référant à une divulgation orale, à un usage, à une exposition ou tous autres moyens
- *P* document publié avant la date de dépôt international, mais postérieurement à la date de priorité revendiquée

- *T* document ultérieur publié après la date de dépôt international ou la date de priorité et n'appartenant pas à l'état de la technique pertinent, mais cité pour comprendre le principe ou la théorie constituant la base de l'invention
- *X* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme nouvelle ou comme impliquant une activité inventive par rapport au document considéré isolément
- *Y* document particulièrement pertinent; l'invention revendiquée ne peut être considérée comme impliquant une activité inventive lorsque le document est associé à un ou plusieurs autres documents de même nature, cette combinaison étant évidente pour une personne du métier
- *Z* document qui fait partie de la même famille de brevets

Date à laquelle la recherche internationale a été effectivement achevée

28 Août 1996

Date d'expédition du présent rapport de recherche internationale

06.09.96

Nom et adresse postale de l'administration chargée de la recherche internationale
Office Européen des Brevets, P.B. 5818 Patentaan 2
NL - 2280 HV Rijswijk
Tél. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl,
Fax (+31-70) 340-3016

Fonctionnaire autorisé

Scarponi, U

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Dem Internationale No
PCT/EP 96/01791

C.(suite) DOCUMENTS CONSIDERES COMME PERTINENTS

Catégorie *	Identification des documents cités, avec, le cas échéant, l'indication des passages pertinents	no. des revendications visées
Y	<p>CHEMICAL ABSTRACTS, vol. 109, no. 19, 7 Novembre 1988 Columbus, Ohio, US; abstract no. 169219, XP002011832 & JP,A,63 160 559 (CALPIS FOOD INDUSTRY CO. LTD.,JP) 4 Juillet 1988 -----</p>	1-20

RAPPORT DE RECHERCHE INTERNATIONALE

Renseignements relatifs aux membres de familles de brevets

Dem/ Internationale No
PCT/EP 96/01791

Document brevet cité au rapport de recherche	Date de publication	Membre(s) de la famille de brevet(s)	Date de publication
EP-A-286085	12-10-88	AU-B- 614962	19-09-91
		AU-B- 1625388	04-11-88
		CA-A- 1319106	15-06-93
		DE-A- 3872560	13-08-92
		DK-B- 169122	22-08-94
		WO-A- 8807862	20-10-88
		JP-T- 2502908	13-09-90
		NO-B- 176467	02-01-95
		NO-A- 943417	07-12-88
		US-A- 5068109	26-11-91
